

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «НМИЦ ГБ
им. Гельмгольца» Минздрава РФ,
д-р.мед. наук, академик РАН



[Handwritten signature]

В.В. Нероев

[Handwritten signature]

2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Никулич Иды Фаритовны на тему: «Прогностические критерии долгосрочной эффективности антиангиогенной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 Офтальмология

Актуальность темы диссертации

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной необратимой потери зрения у пациентов старше 50-ти лет и составляет более 80% случаев его значительного снижения при неоваскулярной форме (нВМД). Интравитреальная антиангиогенная (анти-VEGF) терапия позволила значительно улучшить функциональные результаты и стала «золотым стандартом» терапии нВМД. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) отмечено существенное повышение остроты зрения (ОЗ) на фоне введения анти-VEGF препаратов в течение первых двух лет терапии и потери достигнутых результатов после прекращения РКИ и уменьшения кратности инъекций. Несмотря на значительное количество исследований и опубликованных в последнее время мета-анализов, где продемонстрирована возможность длительного сохранения и улучшения ОЗ на фоне анти-VEGF терапии, остается актуальным накопление собственных знаний и анализ реальной динамики морфофункциональных характеристик оптической когерентной томографии (ОКТ), и ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА). Возможность детального неинвазивного изучения генетических, структурных и гемодинамических биомаркеров нВМД определяет необходимость выявления потенциальных прогностических факторов, влияющих

на функциональные исходы и качество жизни пациентов, учитывая хронический и, в большинстве случаев, двусторонний характер заболевания.

Связь диссертационной работы с планом научных исследований

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России в рамках темы № АААА-А19-119111990006-6 «Патогенетические и клинические аспекты диагностики и лечения нейродегенеративных, воспалительных и дистрофических заболеваний глаз», апробирована на заседании проблемной комиссии «Патология сенсорных систем организма» ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России (Новосибирск, 2023).

Научная новизна исследований, полученных результатов и выводов

1. Впервые проведен анализ частоты и особенностей распределения полиморфных локусов генов альтернативного пути активации системы комплемента rs2285714, rs10490924 (ARMS2), rs2230199 (C3), rs800292 (CFH) и rs6677604 (CFH) в группе пациентов с нВМД и определена их связь с риском развития нВМД.

2. Впервые показана связь генотипов rs2285714 (CFI) и rs800292 (CFH) с выраженностью структурных изменений по данным ОКТ и ответом на антиангиогенную терапию.

3. Впервые проанализирована долгосрочная клиническая эффективность анти-VEGF терапии (3 года) с использованием индивидуализированного протокола T&E, определены временные точки наблюдения для прогнозирования динамики функциональных, структурных и микроваскулярных показателей.

4. Впервые выделены ключевые ОКТА-характеристики, определяющие структурные особенности МНВ и их влияние на динамику морфофункциональных параметров, степень ответа на антиангиогенную терапию и количество инъекций.

5. Впервые показана ассоциация длины теломер с активностью МНВ и динамикой ее количественных структурных характеристик на фоне терапии.

Значимость полученных результатов для науки и практики

1. Впервые создана модель исследования, основанная на современных гипотезах патогенеза нВМД, и использующая инновационные подходы к оценке биомаркеров (анализ генетических полиморфизмов, ДТЛ, ОКТА-визуализация), при долгосрочной (3-летней) терапии пациентов.

2. Установленная связь полиморфизмов локусов rs10490924 (ARMS2), rs800292 (CFH) и rs6677604 (CFH), вовлеченных в регуляцию системы комплемента с развитием ВМД и их влиянием на динамику структурных и микроваскулярных изменений сетчатки расширяет понимание причин недостаточного ответа на лечение и определяет необходимость ранней диагностики, разработки индивидуализированного подхода и возможности выбора альтернативного лечения с таргетным воздействием на провоспалительное звено патогенеза.

3. Полученные данные анализа особенностей фенотипов МНВ, влияния ее структурных характеристик на степень ответа, количество инъекций, позволяют внедрить в клиническую практику критерии благоприятного и неблагоприятного течения нВМД и на этапе диагностики определить тактику ведения пациентов и выбора наиболее эффективного метода лечения.

4. Разработанный алгоритм комплексной диагностики и мониторинга за течением нВМД позволит повысить эффективность диспансерного наблюдения и предотвратить развитие необратимой потери зрения.

Обоснованность и достоверность научных результатов

Степень достоверности результатов исследований определяется большим и репрезентативным объемом выборок: 193 глаза. Исследования проведены на высоком методологическом уровне, статистический анализ выполнен с применением современных методов обработки научных данных, что позволило получить достоверные результаты. Обследование пациентов и обработка данных проведены диссертантом лично.

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, содержащих обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 18 рисунками. Список литературы включает 180 источников (12 отечественных и 168 зарубежных).

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на: XXVIII–XXIX Международных офтальмологических конгрессах «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2022, 2023), научно-практической конференции с международным участием «XVI Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2023). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России, апробирована на заседании проблемной комиссии «Патология сенсорных систем организма» ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России (Новосибирск, 2023).

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ и входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автор непосредственно участвовал в наборе больных, организации и проведении всех этапов обследования, обработке медицинского и статистического материалов, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по теме диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Никулич Иды Фаритовны на тему: «Прогностические критерии долгосрочной эффективности антиангиогенной

терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации» представляет собой законченный научный труд, выполненный на высоком методическом уровне, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для современной офтальмологии. По своей актуальности и научно-практической значимости, работа Никулич И.Ф. полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., (в редакции от 20 марта 2021 г № 426., от 26.01.2023 г. №101), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология.

Отзыв обсужден на заседании Экспертной комиссии Ученого совета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России протокол № 1 от «22» февраля 2024 г.

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава России, д.м.н., профессор



Л.А.Катаргина

Старший научный сотрудник отдела
патологии сетчатки и зрительного нерва
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава России, кандидат медицинских наук

М.В.Рябина

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ГБ
им.Гельмгольца» Минздрава России,
кандидат медицинских наук

«26» февраля 2024 г.

Е.Н.Орлова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ГБ
им.Гельмгольца» Минздрава России);
адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19;
телефон: +7(495) 625-87-73, адрес электронной почты: kanc@igb.ru